

A3

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI
(c) 2002 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

003451343

WPI Acc No: 1982-05453J/ 198249

Benzothiazole hydantoin derivs. - used as blood platelet aggregation inhibitors, hypertensives, herbicides and fungicide

Patent Assignee: KYOWA HAKKO KOGYO KK (KYOW)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Week |
|-------------|------|----------|-------------|------|----------|----------|
| JP 57175189 | A | 19821028 | JP 8160368 | A | 19810421 | 198249 B |
| JP 88032073 | B | 19880628 | | | | 198829 |

Priority Applications (No Type Date): JP 8160368 A 19810421

Patent Details:

| Patent No | Kind | Lan Pg | Main IPC | Filing Notes |
|-------------|------|--------|----------|--------------|
| JP 57175189 | A | 12 | | |

Abstract (Basic): JP 57175189 A

Benzothiazole derivs. of formula (I) are new. In (I), X is lower alkyl, lower alkoxy, halogen, or NO₂; R₁ is H, lower alkyl, lower alkanoyl, or lower alkoxycarbonyl; R₂ is H, lower alkyl, methylthioethyl or aralkyl; R₁ and R₂ together form -(CH₂)_p- (p is 3 or 4); m is 0, 1, 2, 3, or 4; n is 1 or 2.

(I) have blood platelet aggregation-inhibitory, hypotensive, herbicidal, and fungicidal activities. Prodn. of (I) comprises ring closure of a carbamoylamino acid deriv. of formula (II).

A3

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57—175189

| | | | |
|-------------------------|-------|---------|------------------------|
| ⑤ Int. Cl. ³ | 識別記号 | 庁内整理番号 | ⑬ 公開 昭和57年(1982)10月28日 |
| C 07 D 417/04 | | 7431—4C | |
| 471/04 | 1 0 5 | 6736—4C | 発明の数 2 |
| 487/04 | 1 0 5 | 8115—4C | 審査請求 未請求 |
| // A 61 K 31/425 | ABU | | |
| 31/435 | | | |
| 31/505 | ACB | | |
| C 07 D 417/12 | | 7431—4C | |
| (C 07 D 417/04 | | | |
| 233/00 | | | |
| 277/00) | | | |

※

(全 12 頁)

⑭ ベンゾチアゾール誘導体およびその製造法

⑰ 出 願 人 協和醗酵工業株式会社

東京都千代田区大手町1丁目6
番1号

⑱ 特 願 昭56—60368

⑲ 出 願 昭56(1981)4月21日

⑳ 代 理 人 弁理士 野波俊次

㉑ 発 明 者 寺西正行

最終頁に続く

町田市成瀬台2丁目13番地24

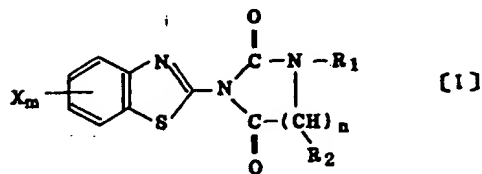
明 願 書

1. 発明の名称

ベンゾチアゾール誘導体およびその製造法

2. 特許請求の範囲

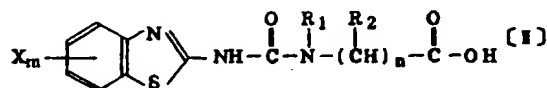
(1) 一般式 [I]



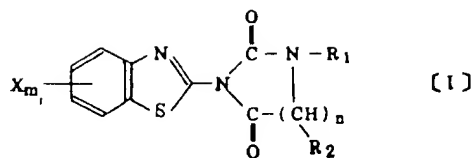
〔式中、Xは同一もしくは異なつて、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基を示し、R₁は水素、低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基を示し、R₂は同一もしくは異なつて水素、低級アルキル基、メチルチオエチル基、アラルキル基を示す。R₁とR₂が一体となつて、-(CH₂)_p- (式中、pは3または4である。)を形成してもよい。mは0または1～4の整数を示す。nは1または2の整数を示す。〕で表わされる新規なベンゾ

チアゾール誘導体。

(2) 一般式 [II]



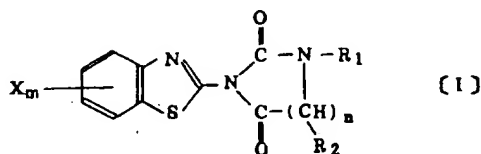
〔式中、Xは同一もしくは異なつて、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基を示し、R₁は水素、低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基を示し、R₂は同一もしくは異なつて水素、低級アルキル基、メチルチオエチル基、アラルキル基を示す。R₁とR₂が一体となつて、-(CH₂)_p- (式中、pは3または4である。)を形成してもよい。mは0または1～4の整数を示す。nは1または2の整数を示す。〕で表わされるカルバモイルアミノ酸誘導体を環化させることを特徴とする一般式 [I]



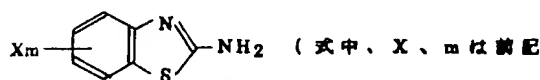
(式中、X、R₁、R₂、mおよびnは前記と同様の意義を有する。)で表わされるベンゾチアゾール誘導体の製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式[I]

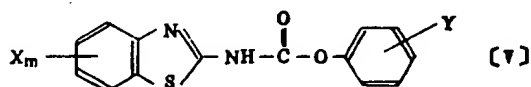


[式中、Xは同一もしくは異なつて、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基を示し、R₁は水素、低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基を示し、R₂は同一もしくは異なつて水素、低級アルキル基、メチルオエチル基、アラルキル基を示



と同様の意義を有する。)で示される2-アミノベンゾチアゾール類と一般式[N]

Z-C(=O)-O-C₆H₄-Y (式中、Zはハロゲン原子を示し、Yは水素、ハロゲン、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基を示す。)で表わされるハロ炭酸フェニル類を、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリンなどの存在下に反応させて、一般式[V]

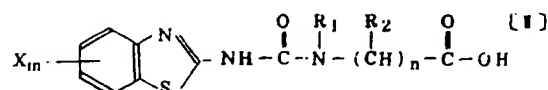


(式中、X、Y、mは前記と同様の意義を有する。)で示される化合物を合成する。使用する塩基の量は基本的には反応系中に存在する酸塩、さらには反応中に生成するハロゲン化水素を中和するに必要な量を用いる。一般式[N]の化合物は一般式[II]

す。R₁とR₂が一体となつて、-(CH₂)_p- (式中、pは3または4である。)を形成してもよい。mは1または1~4の整数を示す。nは1または2の整数を示す。)で表わされる新規なベンゾチアゾール誘導体およびその製造法に關する。

本発明の化合物は血小板凝集阻害作用、血圧降下作用を有し、また除草作用、植物病原菌に対して殺菌作用を示すので、医薬、農薬として有用な化合物である。

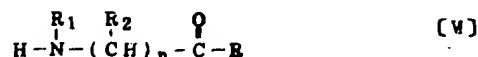
以下に本発明を詳細に説明する。本発明の化合物[I]は一般式[II]



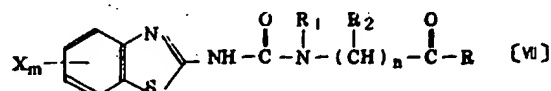
(式中、X、R₁、R₂、mおよびnは前記と同様の意義を有する。)で示される化合物を塩化させることによつて得ることが出来る。

上記一般式[II]で示される化合物は以下に示す方法により得ることが出来る。すなわち、一般式[III]

の化合物に対して1~1.5倍モル量使用する。反応は-20℃から使用する溶媒の沸点の間で実施されるが、より好ましくは0℃から30℃の間で行なわれる。反応は通常、12時間から36時間の間で終了する。ついで、上記反応によつて得られた一般式[V]の化合物と一般式[W]



(式中、R₁、R₂は前記と同様の意義を有する。Rは水素基、低級アルコキシ基を示す。)で表わされるアミノ酸あるいはこれらの誘導体とを反応させることによつて、一般式[W]



(式中、X、R₁、R₂、R、mおよびnは前記と同様の意義を有する。)で示される化合物を合成する。

一般式[W]で示される化合物は、一般的に、公知化合物ないしは公知の方法で製造される化合物である。一般式[W]において、R=-OHである

ときは、一般式[V]で示される化合物はアミノ酸であり、Rが低級アルコキシ基であるときは、アミノ酸を一般的公知のエステル化法によつてエステル化することによつて一般式[V]で示される化合物が得られる。一般式[V]で表わされる化合物としては、グリシン、ザルコシン、アラニン、 β -アラニン、N-メチル- β -アラニン、4-アミノ- α -酪酸、4-N-メチルアミノ- α -酪酸、バリン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、ピペコリン酸、ニベコチン酸、4-ピペリジンカルボン酸、N⁶-保護リジン、N⁶-保護オルニチン、ヒスチジン、トリプトファン、スレオニンなどのアミノ酸およびそれらの低級アルキルエステルがあげられる。ここでリジンおよびオルニチン側鎖のアミノ基の保護基としてはアセチル基、ベンジルオキシカルボニル基、トシル基などが用いられる。またグルタミン酸およびアスパラギン酸の側鎖のカルボキシル基は遊離の形あるいは低級アルキルエステルあるいはベンジルエステルの形で用いられる。シス

物に対し、等モルないし3倍モルの間で使用することが望ましい。反応は室温から反応溶媒の沸点の間で実施されるが、好ましくは50~70℃の範囲で行なわれる。反応は通常1時間~5日間で終了する。

一般式[W]中Rが水酸基である化合物は一般式[I]で表わされる化合物である。Rが低級アルコキシ基である場合、一般式[W]で表わされる化合物をアルカリの存在下に加水分解することにより、一般式[I]の化合物に導くことができる。

上記方法によつて得られた一般式[I]で表わされる化合物を環化させて、一般式[I]で示される化合物を得ることができる。環化反応は通常カルボキシル基の活性化に使用する方法、たとえば鹽化物法、アジド法、混合酸無水物法、活性エステル法により目的を達成することもある。しかし、本発明者らは種々検討した結果、無水酢酸を使用することにより、非常に高収率に目的物を得ることができることを見出し、本発明を完成した。すなわち、ジオキササン、テトラヒドロフラ

ティンの-BHの保護基としてはベンジルオキシカルボニル基あるいはベンジル基が用いられる。本発明のアミノ酸は光学活性体、光学不活性体のいずれも使用できる。一般式[V]で表わされる化合物は酸塩、たとえば塩酸、硫酸、臭化水素酸のような無機物の塩、トリフルオロ酢酸のような有機物の塩の形で反応に使用することもできる。酸塩を用いるときは、反応に際し、等モルの塩基を用いて遊離の型にしてから反応を行なうことが望ましい。一般式[V]の化合物と一般式[V]の化合物の反応は適当な有機溶媒中実施されるが、反応に用いられる有機溶媒としては、反応に直接関与しない不活性溶媒はいずれも使用できるが、好ましくは、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジオキササン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、酢酸エチルなどのエステル類、クロロホルム、塩化メチレンなどが使用される。使用される原料化合物である一般式[V]で表わされる化合物は、一般式[V]で表わされる化合

物などのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、酢酸エチルなどのエステル類などの溶媒中、あるいは無溶媒の状態で、無水酢酸で処理することにより、一般式[I]の化合物を高収率に得ることができた。本反応に使用する無水酢酸の量は、使用する原料化合物一般式[I]の化合物に対して約2倍モルから大過剰の状態で使用される。反応温度は室温から使用する反応溶媒の沸点の間で実施されるが、好ましくは室温から70℃の間で実施される。反応時間は反応温度によつても異なるが、通常1時間~5日の間で反応は完結する。

また一般式[I]において、R₁が低級アルカニル基、低級アルコキシカルボニル基で示される化合物は、一般式[I]において、R₁が水素である化合物を適当な有機溶媒中、たとえば、酢酸エチル、酢酸ブチル、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、ジオキササン、クロロホルム、塩化メチレンなどの溶媒中、-10℃~50℃、好ましく

は0～30℃の温度で適当な有機塩基、たとえばトリエチルアミン、トリブチルアミンなどの存在下に、一般式(Ⅳ)



(式中、HABはハロゲン原子を被わし、R₃は低級アルコキシ基を示す。)で示される化合物を反応させることによつて得ることができる。反応は1時間～3日の間で終了する。

次に本発明の目的化合物を単離するには、通常有機合成化学の分野で一般に実施されている単離、精製方法、たとえば蒸餾、抽出、再結晶、クロマトグラフィー等により単離することができる。

以下に本発明を実施例をもつて、本発明の態様をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによつて限定されるものではない。

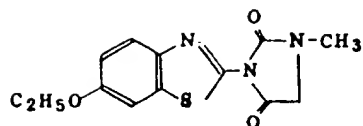
実施例1

3-[2-(6-エトキシベンゾチアゾリル)]
-1-メチルヒダントイン(化合物No.46)の合成

IR (KBr) ν_{max} 3420, 2920, 1790,

1740, 1600

実施例1と同様な操作により第1表に示す化合物(No.47～72)を合成した。



N-[2-(6-エトキシベンゾチアゾリル)]

アミノカルボニルヒダントイン(化合物No.10)

5.5g(0.018モル)に無水酢酸200mlを加え70℃で2時間攪拌する。その後、減圧蒸餾し残液をエーテル50mlにより結晶化させると、淡黄色針状晶として目的物4.70g(収率90.7%)を得た。

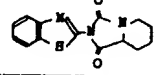
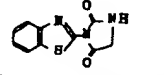
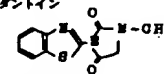
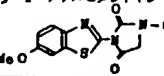
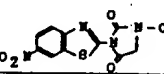
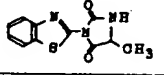
融点 191～193℃

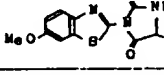
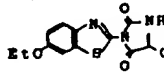
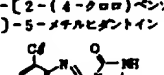
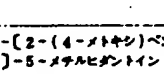
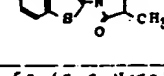
| 元素分析 | C (%) | H (%) | N (%) |
|------|-------|-------|-------|
| 実測値 | 53.42 | 4.35 | 14.32 |
| 計算値 | 53.60 | 4.50 | 14.42 |

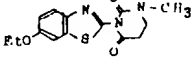
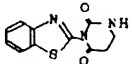
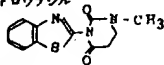
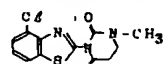
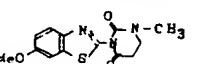
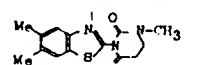
(C₁₃H₁₃N₃O₃S として)

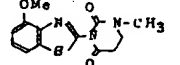
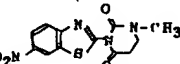
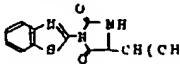
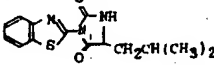
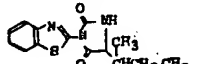
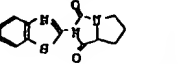
PMR (CDC₃-d₆-DMSO) δ ppm 7.83(1H, d, J=9Hz), 7.55(1H, d, J=2Hz), 7.07(1H, dd, J=2Hz, J=9Hz), 4.17(2H, s), 4.08(2H, q, J=7Hz), 2.97(3H, s), 1.87(3H, t, J=7Hz)

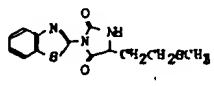
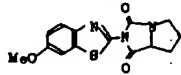
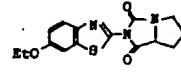
第 1 表

| 化合物 番号 | 原料化 合物番号 | 目的化合物名称 構造 | 収率 % | 融点 ℃ | 元素分析 (A...実験値, B...計算値) | | | | PMR δ ppm | IR (KBr) ν max |
|-----------|-------------|---|---------|----------------------|-------------------------|---------|------|-------|---|---|
| | | | | | 示性式 | C% | H% | N% | | |
| 47 | 33 | 3-(2-ベンゾチアゾリル)-1,5- テトラメチレンヒダントイン  | 48.4 | 182 | $C_{14}H_{13}N_3O_2$ | A 58.69 | 4.34 | 14.56 | (CDCl ₃) 7.67(4H, m), 4.15 (2H, m), 2.92(1H, m), 2.5 ~ 1.1(6H, m) | 3440, 2930, 2850, 1790, 1730 |
| 48 | 8 | 3-(2-ベンゾチアゾリル)ヒダントイン  | 88.3 | 250 ~ 253 (分解) | $C_{10}H_7N_3O_2$ | A 51.41 | 2.75 | 17.98 | (CDCl ₃ -d ₆ -DMSO) 8.8(1H, br), 8.0(2H, m), 7.5(2H, m), 4.23 (2H, s) | 3450, 3200, 1800, 1770, 1740, 1720 (OH) |
| 49 | 9 | 3-(2-ベンゾチアゾリル)-1-メチル ヒダントイン  | 95.8 | 208 ~ 210 | $C_{11}H_9N_3O_2$ | A 53.46 | 3.50 | 16.91 | (CDCl ₃ -d ₆ -DMSO) 8.03(2H, m), 7.5(2H, m), 4.2(2H, s), 2.97 (3H, s) | 3450, 2910, 1790, 1740 |
| 50 | 11 | 3-[2-(6-メトキシ)ベンゾチアゾリ ル]-1-メチルヒダントイン  | 90.8 | 182 ~ 185 | $C_{12}H_{11}N_3O_3$ | A 51.90 | 3.88 | 14.92 | (CDCl ₃) 7.98(1H, d, J=9Hz), 7.32(1H, d, J=2Hz), 7.08 (1H, dd, J=2Hz, J=9Hz), 4.1 (2H, s), 3.87(3H, s), 3.1(3H, s) | 3450, 2950, 1790, 1740, 1605 |
| 51 | 12 | 3-[2-(6-ニトロ)ベンゾチアゾリル]- 1-メチルヒダントイン  | 95.5 | 248 ~ 248 (分解) | $C_{11}H_8N_4O_4$ | A 45.27 | 2.62 | 19.08 | (CDCl ₃ -d ₆ -DMSO) 9.07(1H, m), 8.4 ~ 8.0(2H, m), 4.22(2H, s), 3.0(3H, s) | 3450, 1810, 1730 |
| 52 | 34 | 3-(2-ベンゾチアゾリル)-5-メチル ヒダントイン  | 83.0 | 163 ~ 165 | $C_{11}H_9N_3O_2$ | A 53.69 | 3.81 | 16.99 | (CDCl ₃ -d ₆ -DMSO) 8.85(1H, br), 7.93(2H, m), 7.5(2H, m), 4.35 (1H, q, J=7Hz), 3.17(1H, s), 1.5(3H, s, J=7Hz) | 3430, 3220, 2900, 1800, 1750 |

| 化合物 番号 | 原料化 合物番号 | 目的化合物名称 構造 | 収率 % | 融点 ℃ | 元素分析 (A...実験値, B...計算値) | | | | PMR δ ppm | IR (KBr) ν max |
|-----------|-------------|---|---------|---------------|-------------------------|---------|------|-------|--|---|
| | | | | | 示性式 | C% | H% | N% | | |
| 53 | 35 | 3-[2-(6-メトキシ)ベンゾチアゾリ ル]-5-メチルヒダントイン  | 92.1 | 198 ~ (分解) | $C_{12}H_{11}N_3O_3$ | A 52.23 | 4.03 | 15.14 | (CDCl ₃ -d ₆ -DMSO) 8.87(1H, br), 7.88(1H, d, J=9Hz), 7.43(1H, d, J=3Hz), 7.07(1H, dd, J=3Hz, J=9Hz), 4.32(1H, q, J=7Hz), 3.88(3H, s), 1.5(3H, d, J=7Hz) | 3450, 3210, 1815, 1780, 1745, 1730, 1600 |
| 54 | 13 | 3-[2-(6-エトキシ)ベンゾチアゾリ ル]-5-メチルヒダントイン  | 81.5 | 168 ~ 169 | $C_{13}H_{13}N_3O_3$ | A 53.67 | 4.50 | 14.56 | (CDCl ₃) 7.98(1H, d, J=9Hz), 7.3(1H, d, J=2Hz), 7.3(1H, br), 7.08(1H, dd, J=2Hz, J=9Hz), 4.35(1H, q, J=7Hz), 4.08(2H, q, J=7Hz), 1.57(3H, d, J=7Hz), 1.43(3H, t, J=7Hz) | 3400, 3200, 2980, 1795, 1735, 1605 |
| 55 | 14 | 3-[2-(4-クロロ)ベンゾチアゾリ ル]-5-メチルヒダントイン  | 93.1 | 206 ~ 207 | $C_{11}H_8N_3O_2Cl$ | A 46.68 | 2.73 | 14.81 | (CDCl ₃ -d ₆ -DMSO) 8.88(1H, br), 7.85(1H, dd, J=2Hz, J=7Hz), 7.55(1H, dd, J=2Hz, J=7Hz), 7.32(1H, dd, J=7Hz, J=7Hz), 4.3(1H, q, J=7Hz), 1.52(3H, d, J=7Hz) | 3450, 1800, 1740 |
| 56 | 15 | 3-[2-(4-メトキシ)ベンゾチアゾリ ル]-5-メチルヒダントイン  | 95.3 | 205 ~ 208 | $C_{12}H_{11}N_3O_3$ | A 51.94 | 3.89 | 14.88 | (CDCl ₃ -d ₆ -DMSO) 8.87(1H, br), 7.53(1H, dd, J=2Hz, J=8Hz), 7.33(1H, dd, J=8Hz, J=8Hz), 6.97(1H, dd, J=2Hz, J=8Hz), 4.33(1H, q, J=7Hz), 4.00(3H, s), 1.45(3H, d, J=7Hz) | 3440, 3230, 3150, 1800, 1750 |
| 57 | 16 | 3-[2-(5,6-ジメチル)ベンゾチア ゾリル]-5-メチルヒダントイン  | 85.9 | 210 (分解) | $C_{13}H_{13}N_3O_2$ | A 56.94 | 4.76 | 15.15 | (CDCl ₃ -d ₆ -DMSO) 8.88(1H, br), 7.73(2H, s), 4.33(1H, q, J= 7Hz), 2.37(6H, s), 1.43(3H, d, J=7Hz) | 3450, 3240, 2950, 1800, 1750 |

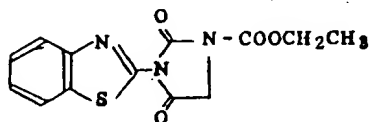
| 化合物 No. | 原料化 合物No. | 目的化合物名 称 | 収率 % | 融点 ℃ | 元素分析 (A) 示性式 | 元素分析 (B) 示性式 | C% | H% | N% | PMR δ ppm | IR (KBr) cm ⁻¹ |
|------------|--------------|---|---------|-------------|--|-----------------|----------------|--------------|----------------|--|------------------------------------|
| 58 | 39 | 3-(2-(6-エトキシ)ベンゾチアゾリル)-1-メチルジヒドロウラシル  | 85.8 | 166~ 167 | C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₃ | A B | 55.30 55.07 | 4.89 4.95 | 13.67 13.76 | (CDCl ₃) 7.9(1H, d, J=8Hz), 7.28(1H, d, J=2Hz), 7.05(1H, dd, J=2Hz, J=8Hz), 4.07(2H, q, J=7Hz), 3.48(2H, t, J=6Hz), 3.05(3H, s), 2.93(2H, t, J=6Hz), 1.37(3H, t, J=7Hz) | 3440, 2950, 1740, 1690, 1600 |
| 59 | 18 | 3-(2-ベンゾチアゾリル)ジヒドロウラシル  | 94.7 | 174~ 180 | C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₂ | A B | 53.50 53.43 | 3.48 3.67 | 16.99 16.99 | (CDCl ₃ -d ₆ -DMSO) 8.27(1H, br), 7.98(2H, s), 7.48(2H, s), 3.45 (2H, s), 2.85(2H, t, J=6Hz) | 3350, 2950, 1760, 1710 |
| 60 | 40 | 3-(2-ベンゾチアゾリル)-1-メチル ジヒドロウラシル  | 93.1 | 176~ 177 | C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₂ | A B | 55.12 55.16 | 4.12 4.24 | 15.83 16.08 | (CDCl ₃) 7.95(2H, s), 7.47(2H, s), 3.52(2H, t, J=6Hz), 3.08 (3H, s), 2.9(2H, t, J=6Hz) | 3450, 2950, 1750, 1700 |
| 61 | 41 | 3-(2-(4-クロロ)ベンゾチアゾリル)-1-メチルジヒドロウラシル  | 93.4 | 200~ 203 | C ₁₂ H ₁₀ N ₃ O ₂ Cl | A B | 48.71 48.70 | 3.18 3.41 | 14.21 14.21 | (CDCl ₃) 7.78(1H, dd, J=2Hz, J=8Hz), 7.53(1H, dd, J=2Hz, J=8Hz), 7.33(1H, dd, J=8Hz, J=8Hz), 3.53(2H, t, J=7Hz), 3.07(3H, s), 2.92(2H, t, J=7Hz) | 3450, 2920, 1740, 1700 |
| 62 | 42 | 3-(2-(6-メトキシ)ベンゾチアゾリル)-1-メチルジヒドロウラシル  | 93.6 | 175~ 178 | C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃ | A B | 53.44 53.60 | 4.34 4.50 | 14.21 14.42 | (CDCl ₃) 7.9(1H, d, J=9Hz), 7.3(1H, d, J=2Hz), 7.07(1H, dd, J=2Hz, J=9Hz), 3.83(3H, s), 3.47(2H, t, J=6Hz), 3.05 (3H, s), 2.87(2H, t, J=6Hz) | 3400, 1730, 1690, 1605 |
| 63 | 43 | 3-(2-(5,6-ジメチル)ベンゾチアゾリル)-1-メチルジヒドロウラシル  | 91.0 | 192~ 195 | C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂ | A B | 58.23 58.11 | 5.21 5.23 | 14.76 14.52 | (CDCl ₃) 7.78(1H, s), 7.6(1H, s), 3.5(2H, t, J=6Hz), 3.07(3H, s), 2.9 (2H, t, J=6Hz), 2.4(6H, s) | 3410, 2920, 1740, 1700 |

| 化合物 No. | 原料化 合物No. | 目的化合物名 称 | 収率 % | 融点 ℃ | 元素分析 (A) 示性式 | 元素分析 (B) 示性式 | C% | H% | N% | PMR δ ppm | IR (KBr) cm ⁻¹ |
|------------|--------------|---|---------|-------------|---|-----------------|----------------|--------------|----------------|--|---|
| 64 | 44 | 3-(2-(4-メトキシ)ベンゾチアゾリル)-1-メチルジヒドロウラシル  | 94.7 | 174~ 175 | C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃ | A B | 53.52 53.60 | 4.40 4.50 | 14.61 14.42 | (CDCl ₃) 7.17(3H, s), 4.00(3H, s), 3.5(2H, t, J=7Hz), 3.05 (3H, s), 2.87(2H, t, J=7Hz) | 3430, 2930, 1730, 1700 |
| 65 | 45 | 3-(2-(6-ヒドロキシ)ベンゾチアゾリル)-1-メチルジヒドロウラシル  | 92.5 | 181~ 185 | C ₁₂ H ₁₀ N ₃ O ₄ | A B | 47.13 47.06 | 3.31 3.29 | 18.56 18.29 | (CDCl ₃ -d ₆ -DMSO) 8.95(1H, d, J=2Hz), 8.35(1H, dd, J=2Hz, J=9Hz), 8.08(1H, d, J=9Hz), 3.63(2H, t, J=7Hz), 3.1(3H, s), 2.98(2H, t, J=7Hz) | 3430, 3100, 2920, 1740, 1695 |
| 66 | 28 | 3-(2-ベンゾチアゾリル)-5-イソ プロピルヒダントイン  | 82.4 | 151~ 155 | C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂ | A B | 56.47 56.71 | 4.55 4.76 | 15.09 15.26 | (CDCl ₃) 7.77(4H, s), 7.27(1H, br), 4.2(1H, dd, J=2Hz, J=6Hz), 2.33(1H, s), 1.07(6H, t, J=6Hz) | 3430, 3250, 2970, 1815, 1790, 1750, 1740, 1630 |
| 67 | 29 | 3-(2-ベンゾチアゾリル)-5-(2- メチルプロピル)ヒダントイン  | 88.3 | 141~ 146 | C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂ | A B | 58.27 58.11 | 5.17 5.23 | 14.45 14.52 | (CDCl ₃) 7.75(4H, s), 7.25(1H, br), 7.25(1H, br), 4.32(1H, s), 1.83(3H, s), 1.0(6H, d, J=5Hz) | 3450, 2950, 1800, 1750 |
| 68 | 31 | 3-(2-ベンゾチアゾリル)-5-(1- メチルプロピル)ヒダントイン  | 84.4 | 127~ 133 | C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₂ | A B | 58.08 58.11 | 5.12 5.23 | 14.32 14.52 | (CDCl ₃) 7.77(4H, s), 7.27(1H, br), 4.23(1H, dd, J=1.5Hz, J=6Hz), 2.07(1H, s), 1.47(2H, s), 1.02(3H, t, J=6Hz), 0.98(3H, q, J=6Hz) | 3450, 3270, 2970, 1790, 1740 |
| 69 | 32 | 3-(2-ベンゾチアゾリル)-1,5- トリメチレンヒダントイン  | 94.1 | 154~ 160 | C ₁₃ H ₁₁ N ₃ O ₂ | A B | 57.42 57.13 | 3.92 4.06 | 15.62 15.37 | (CDCl ₃) 7.97(2H, s), 7.42(2H, s), 3.8(3H, s), 2.12(4H, s) | 3450, 2950, 1800, 1740 |

| 化合物 番号 | 原料化 合物番号 | 目的化合物名称 構造 | 収率 % | 融点 ℃ | 元素分析 (A...実測値, B...計算値) | | | | PMR δ ppm | IR (KBr) cm ⁻¹ |
|-----------|-------------|--|---------|-------------|--|--------------------|--------------|----------------|---|------------------------------|
| | | | | | 示性式 | C % | H % | N % | | |
| 70 | 30 | 3-(2-ベンゾチアゾリル)-5-(2- メチルチオエチル)ヒダントイン  | 93.5 | 137~ 157 | C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₂ S ₂ | A 50.67 B 50.80 | 4.09 4.26 | 13.42 13.67 | (CDCl ₃) 7.78(4H, m), 7.37(1H, br), 4.45(1H, t, J=6Hz), 2.7(2H, t, J=6Hz), 2.25(2H, m), 2.07(3H, s) | 3450, 1800, 1740, 1630 |
| 71 | 37 | 3-[2-(6-メトキシ)ベンゾチアゾリル]-1,5-トリメチレンヒダントイン  | 84.3 | 168~ 173 | C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₃ S | A 55.46 B 55.43 | 4.29 4.32 | 13.80 13.85 | (CDCl ₃) 7.97(1H, d, J=8Hz), 7.3(1H, d, J=2Hz), 7.07(1H, dd, J=2Hz, J=8Hz), 3.87(3H, s), 3.8(3H, m), 2.12(4H, m), | 3420, 2970, 1800, 1725, 1610 |
| 72 | 38 | 3-[2-(6-エトキシ)ベンゾチアゾリル]-1,5-トリメチレンヒダントイン  | 78.7 | 145~ 147 | C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃ S | A 56.87 B 56.77 | 4.70 4.76 | 13.06 13.24 | (CDCl ₃) 7.93(1H, d, J=9Hz), 7.28(2H, d, J=2Hz), 7.05(1H, dd, J=2Hz, J=9Hz), 4.07(2H, q, J=6Hz), 3.45(3H, m), 2.1(4H, m), 1.4(3H, t, J=6Hz) | 3440, 2980, 1800, 1730, 1600 |

実施例 2

3-(2-ベンゾチアゾリル)-1-エトキシ
カルボニルヒダントインの合成 (化合物番号 73)



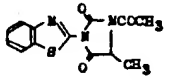
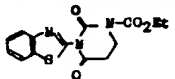
3-(2-ベンゾチアゾリル)ヒダントイン
(化合物番号 48) 5.9 g (0.025 モル) およびク
ロルギ酸エチル 5.5 g (0.051 モル) を塩化メチ
レン 200 ml に加え、氷冷攪拌下トリエチルアミン
5.2 g を塩化メチレン 50 ml に溶解した溶液を 2
時間で滴下する。滴下終了後、室温で 2 日間攪拌
したのち、1 規定塩酸 100 ml で 2 回、水 100 ml で
2 回、5% 炭酸水素ナトリウム 100 ml で 3 回、水
100 ml で 4 回それぞれ洗浄する。ついで無水硫酸
ナトリウムで乾燥したのち、減圧濃縮し、濃縮液
をクロロホルムにより結晶化させると、無色針
状晶として無塩化合物が 3.75 g (収率 48.6%)
得られる。

PMR (CDCl₃) δ ppm 8.2 ~ 7.25(4H, m),

4.52(2H, s), 4.38(2H, q, J=7Hz),
1.37(3H, t, J=7Hz)

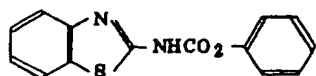
実施例 2 と同様に操作により第 2 表に示す化
合物 (番号 74, 75) を合成した。

第 2 表

| 化合物 No. | 使用原料 | | 目的化合物名称 構造式 | 収率 % | 融点 ℃ | 元素分析 (A...実測値, B...計算値) | | | | PMR δ ppm |
|------------|--------|--|--|---------|-------------|---|--------------------|--------------|----------------|---|
| | 化合物No. | X-COR | | | | 示性式 | C% | H% | N% | |
| 74 | 52 | C ₆ H ₅ COOH | 1-アセチル-3-(2-ベンゾチアゾリル)-5-メチルピダントイン  | 76.3 | 202~ 203 | C ₁₅ H ₁₁ N ₃ O ₃ S | A 53.84 B 52.97 | 3.65 3.83 | 14.59 14.52 | (CDCl ₃ -d ₆ -DMSO) 8.03(2H, m), 7.5(2H, m), 4.77(1H, q, J=7Hz), 2.58(3H, s), 1.63(3H, d, J=7Hz) |
| 75 | 59 | C ₆ H ₅ COOCH ₃ | 3-(2-ベンゾチアゾリル)-1-エトキシカルボニルピダントイン  | 73.6 | — | | | | | (CDCl ₃) 7.97(2H, m), 7.43(2H, m), 4.37(2H, q, J=7Hz), 4.13(2H, t, J=7Hz), 2.93(2H, t, J=7Hz), 1.35(3H, t, J=7Hz) |

参考例 1

2-フェノキシカルボニルアミノベンゾチアゾール (化合物No. 1)



2-アミノベンゾチアゾール 50 g (0.333モル) に塩化メチレン 400 ml およびピリジン 32 g (0.406モル) を加え室温で攪拌する。ついでクロル炭酸フェニル 62 g (0.396モル) を塩化メチレン 400 ml に溶解した溶液を 45 分で滴下する。その後室温で 17 時間攪拌後ろ過し、得られた固体を塩化メチレン 500 ml、ついで水 5 l で 2 回に分けて洗浄すると白色固体として無色化合物が 81.6 g (90.7%) 得られる。このものは酢酸エチルにより結晶化し無色針状品となる。

融点 237℃ (分解)

| 元素分析値 | C (%) | H (%) | N (%) |
|-------|-------|-------|-------|
| 実測 | 61.99 | 3.48 | 10.54 |
| 計算値 | 62.21 | 3.73 | 10.36 |

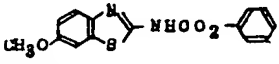
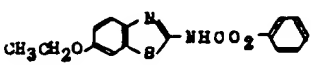

(C₁₄H₁₀N₂O₂S として)

IR (KBr) ν_{\max} 3450, 2900, 1740, 1610

PMR (d₆-DMSO) δ ppm 7.8(9H, m), 3.8(1H, bs)

参考例 1 と同様な操作により第 3 表に示す化合物 (No. 2~7) を合成した。

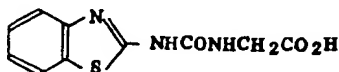
第 3 表

| 化合物 No. | 化合物の名称, 構造式 | 収率 % | 融点 ℃ |
|------------|--|---------|-------------|
| 2 | 6-メトキシ-2-フェノキシカルボニルアミノベンゾチアゾール  | 93.4 | 260 (分解) |
| 3 | 6-エトキシ-2-フェノキシカルボニルアミノベンゾチアゾール  | 90.2 | 211 (分解) |
| 4 | 4-クロロ-2-フェノキシカルボニルアミノベンゾチアゾール  | 73.9 | — |

| 化合物 No. | 化合物の名称, 構造式 | 収率 % | 融点 ℃ |
|------------|--------------------------------------|---------|---------|
| 5 | 5,6-ジメチル-2-フェノキシカルボニルアミノベンゾチアゾール | 90.6 | — |
| 6 | 4-メトキシ-2-フェノキシカルボニルアミノベンゾチアゾール | 95.5 | — |
| 7 | 6-ニトロ-2-フェノキシカルボニルアミノベンゾチアゾール | 89.8 | — |

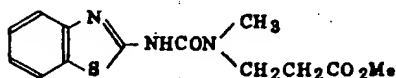
参考例 2

N-(2-ベンゾチアゾリル)アミノカルボニルグリシン(化合物No. 8)



2-フェノキシカルボニルアミノベンゾチアゾール 20 g (0.074 モル) およびグリシン 11 g (0.147 モル) をピリジン 400 ml に加え、70℃

ル-N-メチル-β-アラニンメチルエステル (化合物No. 19)



2-フェノキシカルボニルアミノベンゾチアゾール 15 g (0.055 モル) および N-メチル-β-アラニンメチルエステル 7.8 g (0.057 モル) に酢酸エチル 200 ml を加え 9 6 時間還流する。その後戸過し、戸液を 1 規定塩酸 100 ml で 3 回、5% 炭酸水素ナトリウム 100 ml で 2 回、水 50 ml で 5 回洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。硫酸ナトリウムを戸去後、戸液を減圧濃縮し、濃縮液を 0℃ に放置すると、無色針状化合物が無色針状品として 7.36 g (収率 50.4%) 得られる。

融点 89.5 ~ 90.5℃

| 元素分析 | C (%) | H (%) | N (%) |
|------|-------|-------|-------|
| 実測値 | 53.31 | 5.14 | 14.02 |
| 計算値 | 53.23 | 5.15 | 14.32 |

(C₁₃H₁₅N₃O₃S として)

で 4 8 時間攪拌する。ついで戸別し、戸液を減圧下に濃縮し、得られた淡黄色固体に水 600 ml およびトリエチルアミン 40 ml を加え溶解したのち、酢酸エチル 100 ml で 4 回洗浄する。その後、氷冷攪拌下に濃塩酸で pH 2 に調整し、生じた白色沈殿を戸取し、200 ml の水で洗浄すると、無色化合物が 15.6 g (収率 83.9%) 得られる。このものは DMF-エーテルより結晶化し無色針状品となる。

融点 190℃ (分解)

| 元素分析値 | C (%) | H (%) | N (%) |
|-------|-------|-------|-------|
| 実測値 | 47.86 | 3.44 | 16.48 |
| 計算値 | 47.80 | 3.61 | 16.72 |

(C₁₀H₉N₃O₃S として)

IR (KBr) ν_{max} 3390, 3280, 1680 (br), 1600

PMR (CDCl₃-d₆-DMSO) δ ppm 7.4 (4H, m)

参考例 3

N-(2-ベンゾチアゾリル)アミノカルボニル


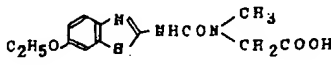


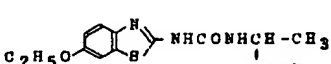


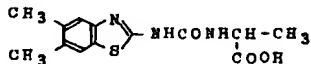
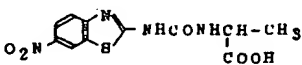
PMR (CDCl₃) δ ppm 9.33 (1H, br),


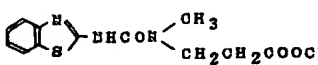
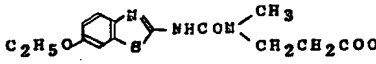
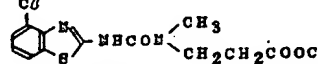





7.47 (4H, m), 3.67 (3H, s), 3.67 (2H, t, J=6Hz), 3.00 (3H, s), 2.63 (2H, t, J=6Hz)

IR (CHCl₃) ν_{max} 3430, 3260, 2960, 1735, 1680, 1600

参考例 2 または参考例 3 と同様な操作により第 4 表に示す化合物 (No. 9 ~ 38) を合成した。

図 4 表

| 化合物 No. | 使用ベンゾチアゾ ール環 (化合物No.) | アミノ酸類 | 目的化合物の構造 | 収率% | 融点 (°C) | 参考例 |
|------------|--------------------------|-----------|---|------|--------------|-----|
| 9 | 1 | グルコシン |  | 90.7 | 248 (分解) | 2 |
| 10 | 3 | グルコシン |  | 90.3 | 178 (分解) | 2 |
| 11 | 2 | グルコシン |  | 91.0 | 178 (分解) | 2 |
| 12 | 7 | グルコシン |  | 83.5 | 252~257 (分解) | 2 |
| 13 | 3 | D, L-アラニン |  | 76.8 | 173~175 (分解) | 2 |
| 14 | 4 | D, L-アラニン |  | 65.7 | 193~194 (分解) | 2 |
| 15 | 6 | D, L-アラニン |  | 76.9 | 159~160 (分解) | 2 |
| 16 | 5 | D, L-アラニン |  | 56.8 | 250 以上 | 2 |
| 17 | 7 | D, L-アラニン |  | 60.6 | 173 (分解) | 2 |

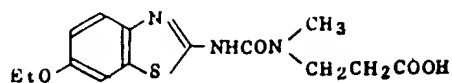
| 化合物 No. | 使用ベンゾチアゾ ール環 (化合物No.) | アミノ酸類 | 目的化合物の構造 | 収率% | 融点 (°C) | 参考例 |
|------------|--------------------------|---------------------------------|--|------|-----------|-----|
| 18 | 1 | β -アラニン |  | 63.2 | 216 (分解) | 2 |
| 19 | 1 | N-メチル- β -アラニン メチルエステル |  | 50.4 | 89.5~90.5 | 3 |
| 20 | 3 | N-メチル- β -アラニン メチルエステル |  | 87.9 | 123~124 | 3 |
| 21 | 4 | N-メチル- β -アラニン メチルエステル |  | 83.8 | 131~132 | 3 |
| 22 | 2 | N-メチル- β -アラニン メチルエステル |  | 44.4 | 86~88 | 3 |
| 23 | 5 | N-メチル- β -アラニン メチルエステル |  | 78.5 | 158 | 3 |
| 24 | 6 | N-メチル- β -アラニン メチルエステル |  | 56.1 | 116~117 | 3 |
| 25 | 7 | N-メチル- β -アラニン メチルエステル |  | 60.4 | 155~156 | 3 |
| 26 | 1 | γ -アミノ酪酸 |  | 95.6 | 260 以上 | 2 |

| 化合物 系 | 使用ベンゾチアゾ ル類 (化合物系) | アミノ酸類 | 目的化合物の構造 | 収率 % | 融点 ℃ | 参考例 |
|----------|-----------------------|-------------------|----------|---------|----------|-----|
| 27 | 1 | N-メチル-L-アミノ 酪酸 | | 87.6 | 260 以上 | 2 |
| 28 | 1 | L-バリン | | 83.9 | 176 (分解) | 2 |
| 29 | 1 | L-ロイシン | | 80.0 | 176 (分解) | 2 |
| 30 | 1 | L-メチオニン | | 82.1 | 166 (分解) | 2 |
| 31 | 1 | L-イソロイシン | | 82.7 | 173 (分解) | 2 |
| 32 | 1 | L-プロリン | | 94.9 | 260 | 2 |
| 33 | 1 | DL-ピペコリン酸 | | 32.7 | — | 2 |
| 34 | 1 | DL-アラニン | | 77.0 | 176 (分解) | 2 |

| 化合物 系 | 使用ベンゾチアゾ ル類 (化合物系) | アミノ酸類 | 目的化合物の構造 | 収率 % | 融点 ℃ | 参考例 |
|----------|-----------------------|------------|----------|---------|----------|-----|
| 35 | 2 | DL-アラニン | | 67.0 | 182 (分解) | 2 |
| 36 | 1 | L-フェニルアラニン | | 79.7 | 170 (分解) | 2 |
| 37 | 2 | L-プロリン | | 91.0 | 250 以上 | 2 |
| 38 | 3 | L-プロリン | | 87.9 | 192 (分解) | 2 |

新 考 例 4

N-[2-(6-エトキシ)ベンゾチアゾリル]
アミノカルボニル-N-メチル-β-アラニン
(化合物 19)



N-[2-(6-エトキシ)ベンゾチアゾリル]
アミノカルボニル-N-メチル-β-アラニン
(化合物 20) 12.1 g にメチルアルコール
50 ml を加え、氷浴攪拌下に 5% 水酸化ナトリウ
水
ム溶液 300 ml を 30 分で滴下する。その後ろ過し、
ろ液を酢酸エチル 50 ml で 2 回洗浄し、濃硫酸で
pH 2 に調整する。生じた沈殿をろ取し、水 2 l
で洗浄すると結晶化合物が 10.98 g (収率 94.7
%) 得られる。本物質は DMF-水により結晶化し、
無色針状晶を与える。

融点 191~193℃ (分解)

| 元素分析 | C (%) | H (%) | N (%) |
|------|-------|-------|-------|
| 実測値 | 52.15 | 5.19 | 12.71 |
| 計算値 | 52.00 | 5.30 | 12.99 |

(C₁₄H₁₇N₃O₄S として)

PMR (CDCl₃-d₆-DMSO) δ ppm 11.6(2H,
bs), 7.45(1H,d,J=9Hz), 7.18(1H,
d,J=3Hz), 6.92(1H,dd,J=3Hz,J=
9Hz), 4.07(2H,q,J=7Hz), 3.67(2H,
t,J=7Hz), 3.03(3H,s), 2.55(2H,t,
J=7Hz), 1.2(3H,t,J=7Hz)

IR (KBr) ν_{max} 3400, 3200, 2450,
1675, 1605

新考例 4 と同様に操作により第 5 表に示す化合
物 (40~45) を合成した。

第 5 表

| 化合物 No. | 原料化 合物 No. | 目的化合物構造 | 収率 % | 融点 ℃ |
|------------|---------------|---------|---------|-------------|
| 40 | 19 | | 90.6 | 190 (分解) |
| 41 | 21 | | 97.0 | 195 (分解) |

| 化合物 No. | 原料化 合物 No. | 目的化合物構造 | 収率 % | 融点 ℃ |
|------------|---------------|---------|---------|---------------------|
| 42 | 22 | | 96.4 | 205~ 212 (分解) |
| 43 | 23 | | 94.8 | 226~ 230 (分解) |
| 44 | 24 | | 96.8 | 187.5 (分解) |
| 45 | 25 | | 96.8 | 204~ 205 (分解) |

第 1 頁の続き

⑤Int. Cl.³

(C 07 D 417/04

239/00

277/00)

識別記号

庁内整理番号

7431-4C

⑦発 明 者 浦川親紘

神奈川県津久井郡津久井町根小
屋1550番地 3